

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”  
DR. GAUDECIO GONZÁLEZ GARZA**

**“DETERMINACIÓN DE CORTISOL, PROLACTINA, PEPTIDO C Y GLUCOSA EN  
MUJERES EMBARAZADAS CON DIABETES GESTACIONAL Y DIABETES  
PREGESTACIONAL TIPO 2”**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE :**

**PATOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:**

**DRA. JIMENA DELFINA ESPINOSA RESENDIZ**

**ASESOR:**

**DRA. GUADALUPE CARRILLO MONTES**

**México, D.F.  
2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Reír a menudo y mucho;  
ganar el respeto de gente inteligente y el cariño de los niños,  
conseguir el aprecio de críticos honestos y aguantar la traición de falsos amigos;  
apreciar la belleza; encontrar lo mejor en los demás;  
dejar el mundo un poco mejor, sea con un niño saludable, una huerta o una condición social redimida;  
saber que por lo menos una vida ha respirado mejor porque tú has vivido.  
Eso es tener éxito.

**Ralph Waldo Emerso**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **Gracias a Dios:**

Por llenar mi vida de dicha y de tantas bendiciones.

### **Gracias a mis Padres:**

Por ser motivo de mi inspiración.

Mamá gracias por tu amor, comprensión, tu alegría y apoyo incondicional.

Papá gracias por enseñarme el sentido de la vida, por todos tus consejos, por ser mi mejor amigo, por tu confianza, por tu amor, por apoyarme en todas mis locuras y ayudarme hacer todos mis sueños realidad.

### **Gracias a mis Hermanos:**

Que a pesar de la distancia, siempre estamos ahí juntos, apoyándonos y cuidándonos incondicionalmente.

### **Gracias a mi Abuelita Delfina:**

Por todas tus oraciones y bendiciones, por estar siempre a mi lado apoyándome en todos mis proyectos.

### **Gracias a mis Tíos:**

Julia, Jose, Enrique y Emelia, por hacer de mi estancia en México un hogar, por darme el cariño, la seguridad, el apoyo incondicional, el amor de una familia. Mi más sincero agradecimiento y gratitud

### **Gracias a mis Amigos:**

Fran, Paty y Jesus, por todas esas aventuras, por las carcajadas y risas, por todos esos momentos inolvidables. La residencia fue sumamente divertida por contar con su amistad.

### **Gracias a mi Amiga Vicky:**

Porque a pesar de la distancia seguimos siendo las mejores amigas.

### **Gracias a mi Asesora:**

Dra. Carrillo, muchas gracias por la confianza depositada, por su apoyo y ánimos en la realización de ésta tesis, por ayudarme a crecer profesionalmente y sobre todo por otorgarme su amistad.

### **Gracias a la Química Margarita Soto:**

Por su apoyo en la realización de ésta tesis, por su comprensión y sus carcajadas que hicieron más ameno éste trabajo. Mi más sincero agradecimiento.

### **Gracias a la Sección de Bioquímica HGO No 3:**

Caro, Jose, Blanquita, Cecilia por su apoyo incondicional, su amistad y por darme un lugar de trabajo tan cálido lleno de sonrisas.

Y gracias a todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron con mi formación tanto personal como profesional. Mi más sincero agradecimiento y gratitud.

## **INVESTIGADORES.**

### **ALUMNO**

#### **DRA. JIMENA DELFINA ESPINOSA RESENDÍZ.**

RESIDENTE DEL TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA CLÍNICA  
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL "GAUDECIO GONZÁLEZ GARZA".  
CETRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA".  
TEL.57245900  
Email: chimo30@hotmail.com

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL**

#### **DRA. GUADALUPE CARRILLO MONTES**

COORDINADORA DE LA ESPECIALIDAD EN PATOLOGIA CLINICA  
JEFE DE LABORATORIO DE LA UMAE GO NO 3. CMN LA RAZA.  
DOMICILIO: HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO 3 CMN LA RAZA. SERIS Y ZAACHILA. COL. LA RAZA. DELEGACIÓN  
AZCAPOTZALCO.  
TEL.57245900 ext. 23686  
Email: guadalupe.carrillom@imss.gob.mx

### **INVESTIGADORES ASOCIADOS:**

#### **QFB. MARGARITA SOTO RAMIREZ**

ADSCRITA A LA SECCION DE HORMONAS  
LABORATORIO CLINICO  
UMAE DE GINECO-OBSTETRICIA NO 3 CMN LA RAZA SERIS Y ZAACHILA  
COL LA RAZA. DELEGACIÓN AZCAPOTZALCO  
TEL. 57245900 ext 23699  
Email: garitaso@hotmail.com

#### **DRA. MARIA GUADALUPE VELOZ MARTINEZ**

JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION EN SALUD  
UMAE DE GINECO-OBSTETRICIA NO 3 CMN LA RAZA SERIS Y ZAACHILA  
COL LA RAZA. DELEGACIÓN AZCAPOTZALCO  
TEL. 57245900 ext. 23615  
Email: maria.veloz@imss.gob.mx

#### **DR. ARMANDO CRUZ RODRIGUEZ**

JEFE DEL DEPARTAMENTO CLÍNICO DE MEDICINA FETAL.  
UMAE DE GINECO-OBSTETRICIA NO 3 CMN LA RAZA  
DOMICILIO: HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO 3 CMN LA RAZA. SERIS Y ZAACHILA. COL. LA RAZA. DELEGACIÓN  
AZCAPOTZALCO.  
TEL. 57245900 ext. 23718  
Email: armando.cruz@imss.gob.mx

#### **DR LEONARDO ANTONIO NARANJO GUTIERREZ**

DIRECTOR DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA TLATELOLCO  
DOMICILIO: CALLE LERDO No 311  
COL. NONUALCO. DELEGACIÓN CUAHUTEMOC.  
TEL 55839320 Ext.21300  
Email:naranjito56@hotmail.com.mx

#### **QBP. LEONEL PORTILLO BURROLA**

JEFE DEL LABORATORIO DEL HOSPITAL DE GO TLATELOLCO  
DOMICILIO: CALLE LERDO No 311  
COL. NONUALCO. DELEGACIÓN CUAHUTEMOC.  
TEL 55839320 Ext. 21325/21336  
Email:burrolab@hotmail.com

**“DETERMINACIÓN DE CORTISOL, PROLACTINA, PEPTIDO C Y GLUCOSA EN MUJERES  
EMBARAZADAS CON DIABETES GESTACIONAL Y DIABETES PREGESTACIONAL TIPO 2”**

---

**Dra. Luz Arcelia Campos Navarro**  
Directora de Educación e Investigación en Salud  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital “Dr Gaudencio González Garza”  
Centro Médico Nacional “La Raza”

---

**Dra. Maria Guadalupe Veloz Martinez**  
Jefe de la División de Investigación en Salud  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Gineco- Obstetricia No 3  
Centro Médico Nacional La Raza

---

**Dra. Noemi Patricia Castillo Torres**  
Titular del Curso de la Especialidad en Patología Clínica  
Jefe de División de Auxiliares Diagnósticos del  
Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI

---

**Dra. Guadalupe Carrillo Montes**  
Asesor de Tesis  
Coordinadora de la Especialidad en Patología Clínica  
Jefe del Laboratorio de la UMAE de Gineco-Obstetricia No 3  
Centro Médico Nacional La Raza

---

**Dr. Gamaliel Benítez Arvizú**  
Profesor Adjunto de la Especialidad de Patología Clínica  
Jefe del Departamento Clínico de la  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Traumatología y Ortopedia Lomas Verdes

---

**Dra. Jimena Delfina Espinosa Resendiz**  
Médico Residente de tercer año de Patología Clínica  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital "Dr Gaudencio González Garza"  
Centro Médico Nacional "La Raza"

HOJA DEL SIRELCIS

## INDICE

RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
JUSTIFICACIÓN .....	17
OBJETIVOS .....	19
HIPÓTESIS .....	21
MATERIAL Y MÉTODOS .....	22
RESULTADOS .....	29
DISCUSIÓN .....	30
CONCLUSIONES .....	31
EXPECTATIVAS .....	32
BIBLIOGRAFÍA .....	33
ANEXOS .....	45

## RESUMEN.

**ANTECEDENTES:** El tercer trimestre de embarazo es de vital importancia desde el punto de vista metabólico ya que refleja el equilibrio entre las hormonas contrarreguladoras que inducen la resistencia a la insulina (cortisol) y las hormonas lactogénicas (Prolactina), que estimulan la proliferación de las células beta y la producción de insulina (y por lo tanto del Péptido C), manteniendo la homeostasis de la glucosa. Se ha observado en modelos murinos que el páncreas tiene receptores específicos para la Prolactina (PRL), la activación de dichos receptores favorecen la liberación de insulina por parte del páncreas y así mismo hay evidencia de que produce hiperplasia de las células beta. El significado de éstos cambios han adquirido relevancia en los últimos años ya que dicha hormona se ha implicado en la patogénesis de la Diabetes Gestacional (DG).

**OBJETIVO:** Determinar los niveles de cortisol, Prolactina (PRL), péptido C y glucosa en mujeres embarazadas con DG y Diabetes Pregestacional Tipo 2 (DPG 2) a partir de la semana 26 de gestación.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio Observacional, transversal, comparativo, prospectivo. Donde se determinaron los niveles de Cortisol, PRL, Péptido C y Glucosa en pacientes con DG, DPG 2 y con embarazo normo-evolutivo a quienes se les solicitaron pruebas de bioquímica clínica para control metabólico, de las cuales se obtuvo una alícuota de suero para su medición. La determinación se realizó para el cortisol, PRL y péptido C con el método de quimioluminiscencia y el de la glucosa con la técnica de glucosa oxidasa. Los resultados entre los grupos se analizaron con estadística descriptiva, ANOVA y se realizó un modelo de regresión lineal.

**RESULTADOS:** Se estudiaron a 120 mujeres embarazadas a partir de la 26va. Semana de gestación, de las cuales 60 tenían un embarazo normo-evolutivo (Controles), 30 DG y 30 DPG 2. Se les realizó la determinación de cortisol, PRL, Péptido C y glucosa, analizando los resultados con estadística descriptiva obteniendo los siguientes resultados: **Normoevolutivas:** Cortisol 26.7 ug/dl ( ± 5.5 ) , PRL 143.48 ng/ml ( ± 53 ) , Péptido C, 2.18 ng/ml ( ± 1 ) , Glucosa 87.73 mg/dl ( ± 7.8 ) . **DG:** Cortisol 26.9 ug/dl ( ± 5 ) , PRL 111.32 ng/ml ( ± 45 ) , Péptido C, 3.40 ng/ml ( ± 1.3 ) , Glucosa 110.66 mg/dl ( ± 30.5 ) . y **DPG 2:** Cortisol 26.14 ug/dl ( ± 4.5 ), PRL 91.55 ng/ml ( ± 54.6 ) , Péptido C, 2.05 ng/ml ( ± 1.1 ) y Glucosa, 115.60 mg/dl ( ± 32.3 ). Encontrándose diferencias estadísticamente significativas  $p < 0.0001$  mediante la prueba de ANOVA, entre las concentraciones de PRL, Péptido C y glucosa.

**CONCLUSIONES:** Los resultados obtenidos coinciden con los modelos murinos a excepción del cortisol; éstos pueden ser traspolados a los resultados obtenidos en mujeres embarazadas. Por lo tanto la PRL tiene un rol preponderante en la patogénesis de la Diabetes Gestacional.

**PALABRAS CLAVE:** Cortisol, prolactina, péptido C, glucosa, diabetes gestacional, diabetes pregestacional tipo 2.

## INTRODUCCIÓN

Existen embarazadas portadoras de factores de riesgo que elevan la probabilidad de daño o morbimortalidad maternofetoneonatal, y se les califica como embarazos de riesgo (ER). Los mismos tienen una incidencia que oscila entre el 20% al 30% (5-8), deben ser identificados porque el embarazo de alto riesgo (EAR) aporta entre 70% a 80% de la morbimortalidad referida. (1)

El EAR se define en términos generales como aquél en que madre, feto o neonato se encuentran en mayor riesgo de morbilidad o mortalidad antes o después del parto. Pueden ser muchos los factores participantes e incluyen nutrición deficiente, cuidados prenatales inadecuados, embarazo no deseado, anomalías genéticas o enfermedades maternas o fetales preexistentes. Uno de los factores obstétricos que plantean a menudo riesgos más elevados para la madre y el feto es la Diabetes Mellitus. (DM) (2)

La DM es una de las enfermedades que más repercute sobre el embarazo, debido a las alteraciones metabólicas que se producen cuando no existe un control dietético adecuado, a una mayor incidencia de las afecciones propias de la gestación o a la ocurrencia de distocias en el momento del parto, lo cual puede incrementar la morbilidad en las gestantes o su producto. (3)

De acuerdo al orden de aparición o de descubrimiento de la diabetes en el embarazo, se puede clasificar en gestacional y pregestacional:

Diabetes gestacional (DG), es la intolerancia a los hidratos de carbono diagnosticada, por primera vez. Estado crónico de hiperglucemia, que aparece generalmente en el último trimestre de embarazo, como consecuencia de la condición diabetogénica del mismo.

Diabetes pregestacional (DPG), que ocurre cuando la diabetes existe antes del diagnóstico del embarazo. Y puede ser Tipo 1 y/o Tipo 2. (4-5)

Se ha estimado que 0.2% a 0.5% de los embarazos tienen DPG, mientras que 1% a 5% de los embarazos se complican con DG. (6)

Estudios en México reportan que la DPG tipo 2 (DPG 2) es la diabetes que con más frecuencia se asocia a embarazo, con una frecuencia del 6 al 9% y menor la tipo 1. La aparición de DG la padecen 1.6 al 3% de la población obstétrica mexicana. (6-8)

Lo cierto es que la DM Tipo 2 ha duplicado su frecuencia en la última década, en forma paralela a la llamada pandemia metabólica que afecta a las sociedades modernas, condición que aumenta el número de casos de embarazo de AR por diabetes previa. (9-11)

Durante la gestación el metabolismo materno tiene que adaptarse para asegurar el aporte ininterrumpido de nutrientes al feto.

La gestación se puede dividir en dos etapas: la primera mitad, en la que las necesidades metabólicas del feto son escasas y durante la cual se produce un metabolismo anabólico con aumento de las reservas de glucógeno y grasa; la segunda parte, caracterizada por un anabolismo facilitado en situación postabsortiva con un cambio rápido hacia una fase de catabolismo acelerado en situación de ayuno.

En la primera mitad del embarazo los altos niveles de estrógenos facilitan la acción de la insulina, mientras que en la segunda mitad el incremento de hormonas hiperglucemiantes como cortisol, lactógeno placentario, prolactina y progesterona, provocan resistencia insulínica que se ve compensada con una secreción aumentada por el páncreas.

Las células beta del páncreas aumentan la producción de insulina para compensar esta resistencia. Como resultado, los cambios en los niveles de glucosa circulantes son muy pequeños en comparación con el aumento de la resistencia a la insulina.

Además en el primer y segundo trimestre de la gestación, la hiperfagia materna estimula el aumento de peso, el depósito de grasa, y el incremento en índice de masa magra. Se produce un incremento marcado en los niveles de leptina e insulina séricas. La sensibilidad de los tejidos a la insulina es normal o se encuentra aumentada, y debido al consumo de glucosa por la placenta y al crecimiento fetal, la madre se encuentra predispuesta a la hipoglucemia del ayuno. Durante el tercer trimestre del embarazo, la sensibilidad de los tejidos maternos a la insulina disminuye; la utilización de glucosa por los tejidos maternos es menor, a pesar del aumento marcado de la producción de insulina y de la secreción de insulina estimulada por la glucosa. La resistencia a la insulina promueve entonces la lipólisis y la cetonemia del ayuno, así como la hiperglucemia postprandial, con lo cual hay una mayor oferta de nutrientes al feto. El transporte placentario de nutrientes estimula la elevación de la insulina fetal, lo que promueve el crecimiento del feto con incremento del acúmulo de tejido graso y el aumento de las reservas de glucógeno hepático. (12-13)

Estos cambios hormonales y metabólicos están orquestados para modificar la homeostasis, promoviendo la producción de glucosa materna y la disminución de su utilización por los tejidos, permitiendo de esta manera una mayor provisión de glucosa al feto. La

insulinorresistencia mencionada induce un aumento de la demanda de secreción de insulina y por lo tanto una mayor carga de trabajo para las células beta maternas. Si existe una disminución de la capacidad secretora de dichas células en la madre, no se podrá compensar el estado de insulinorresistencia y se desarrollará la Diabetes Gestacional. (14-17)

Se considera que partir de la 7<sup>o</sup> semana en que comienza la elevación de la hormona lactógeno placentaria y el cortisol materno, comienza el aumento de la resistencia insulínica que llega a su máxima expresión en el 3<sup>o</sup> trimestre. Se ha encontrado una reducción de la sensibilidad insulínica de más del 50% durante el 3er trimestre comparado con el 1ro. (18-20)

Los factores que contribuyen al aumento de la resistencia insulínica son la elevación de los ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis y un ineficiente acoplamiento entre la activación del receptor de insulina y la traslocación de los GLUT 4 a la superficie celular. Estos cambios son los responsables de la tendencia a la hiperglucemia, lipólisis e hipercetonemia existente en este período.

Por otra parte se considera que la mayoría de las mujeres con DG presentan disfunción de las células beta del páncreas que ocurre como resultado de una historia de resistencia a la insulina.

Se piensa que estas pacientes llegan a la gestación con una resistencia a la insulina que era desconocida y que no les causaba problemas clínicos hasta que se ponen en marcha los mecanismos fisiológicos de la gestación. (21-23)

Las hormonas maternas cortisol y PRL son diabetogénicas y el momento de su máximo efecto se manifiesta a la 26<sup>o</sup> semanas de gestación. La progesterona, otra hormona antiinsulínica

ejerce su máximo de acción en la semana 32°. Por lo que el último trimestre de embarazo es de gran trascendencia desde el punto de vista metabólico. (24-25)

La PRL es una hormona que fue considerada durante mucho tiempo de origen exclusivamente hipofisario y cuya función más importante era la promoción de la lactancia. Sin embargo la PRL no sólo se sintetiza en diversos sitios del organismo, sino que también participa en una amplia variedad de procesos biológicos. (26)

La PRL es una hormona proteínica de 23 kDa, polipeptídica sintetizada y secretada principalmente por células especializadas de la hipófisis anterior denominadas lactotropos que al igual que la hormona del crecimiento (GH) y el lactógeno placentario (PL), forma parte de una familia de hormonas que comparten características relacionadas con su estructura, propiedades funcionales y origen genético. Esta hormona de naturaleza proteínica ejerce diversos efectos biológicos a través de su interacción con receptores específicos de membrana que se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo. (27)

Además de la glándula hipofisaria, la PRL humana es sintetizada en diferentes sitios como el miometrio uterino, la decidua placentaria, Linfocitos T, cerebro, mama, piel, tejido adiposo. (28)

Existen varias isoformas de la PRL: En un estado normal el 80 al 90% consiste en una forma pequeña pero funcional llamada PRL pequeña ( Little Prolactin) de PM 23 000, que corresponde a la hormona monomérica no glucosilada con alta fijación de receptores, bioactividad e inmunoreactividad completa.

PRL grande (big-prolactin), de PM 50,000 que consiste en una mezcla de formas diméricas y triméricas de PRL glicosilada (G-PRL) la cual se presupone es una forma de depósito, que pocas veces es detectada en suero y su actividad biológica es casi nula.

PRL grande- grande ( big big prolactin) PM 100 000, que posiblemente sea la G-PRL acoplada en forma covalente con una inmunoglobulina IgG, con baja actividad biológica.(29)

La concentración máxima de PRL se produce durante el sueño nocturno. La liberación comienza a aumentar poco después del inicio del sueño ( 10 a 60 minutos); este incremento comprende una serie de pulsos secretorios, productores de una concentración plasmática elevada que persiste en las horas restantes del sueño. Durante la primera hora después de despertar, la concentración plasmática cae con rapidez. Una liberación aguda de PRL tiene lugar después de la ingestión de una comida hiperproteica administrada al mediodía. Estos patrones episódicos y estimulados por el sueño de liberación de PRL son mantenidos durante el embarazo. (30-31)

Durante la gestación ocurre un aumento progresivo de la concentración plasmática de la PRL. Los niveles de PRL en mujeres no embarazadas son de menos de 20 ng/ml y suben durante el embarazo a 60 ng/ml a las 14 semanas, a 100 ng/ml a las 24 semanas y posteriormente a 140 ng/ml pudiendo alcanzar niveles de 200 a 300 ng/ml al término de la gestación. (30-31)

La mayoría de la PRL circulante durante la gestación se origina en la hipófisis materna; otras fuentes son la decidua y la hipófisis fetal. La PRL producida por la decidua comienza a acumularse en el líquido amniótico a la semana 10 y alcanza niveles de 5 ng/ml a la mitad de la gestación, antes de declinar a 500 ng/ml al término del embarazo. En el feto se observa una elevación importante de la PRL desde la semana 30 hasta el término. (31)

El aumento de la secreción de PRL en la gestación se debe al estímulo estrogénico, eleva la transcripción del gen de PRL y la secreción de la hormona, y actúa en el hipotálamo y en la hipófisis posterior. En modelos experimentales los estrógenos suprimen la actividad de tirosinahidroxilasa (necesaria para la producción de dopamina) en neuronas hipotalámicas e inducen liberación rápida de dopamina por la hipófisis posterior sin afectar la que se libera por el hipotálamo basal medial.(31)

En investigaciones recientes Huang y cols usando un modelo murino in vivo deficiente de receptores de PRL en el páncreas provee una validación importante de la hipótesis que los receptores de la PRL en las células beta son un mecanismo importante de adaptación en el embarazo. Estos estudios mostraron que la deficiencia de receptores de PRL produce diabetes gestacional. (32)

Hasta hace poco se creía que en los adultos, las células beta eran su diferenciación terminal y que tenían una escasa o nula capacidad proliferativa. Sin embargo, la examinación del páncreas en pacientes que desde hace mucho tiempo tienen diabetes tipo 1, se ha descubierto evidencia de apoptosis de las células beta y la inflamación persistente, décadas después del inicio de la diabetes, un punto de tiempo cuando se espera que no haya evidencia de células beta o inflamación activa. Esto sugiere un suministro permanente de las células beta en el páncreas adulto y que la proliferación de las células beta y tal vez la neogénesis existe en el páncreas humano adulto. (33)

El embarazo constituye un modelo excepcional para estudiar los mecanismos que regulan la masa de los islotes y la función de las células beta, debido a los aumentos significativos en la

masa de los islotes y la secreción de insulina que se producen en la madre durante el embarazo, un proceso que revierte rápidamente al parto. (34-35)

La adaptación de las células beta inducidas en el embarazo en estudios en animales consiste en:

1. Una disminución en el umbral de la secreción de insulina estimulada por la glucosa.
  2. Aumento de la biosíntesis de la insulina.
  3. Un aumento en la proliferación de las células beta.
- (36-40)

En los roedores, varias líneas de evidencia sugieren que la PRL, son responsables en el embarazo de los cambios asociados en la masa y función de las células beta. En primer lugar durante el embarazo, el aumento de la PRL es paralelo al incremento en la masa de las células beta y de la hipersecreción de insulina estimulada por la glucosa. (41) El receptor para la PRL está presente en las células beta pancreáticas (42) y su expresión esta aumentada durante el embarazo. (43) In vitro la exposición de islotes aislados con PRL aumenta la secreción de insulina, la proliferación y número de las células beta y disminuye el umbral de la secreción de insulina estimulada por glucosa, imitando los efectos del embarazo sobre las células beta (44-45). La sobreexpresión de PRL en las células beta, conduce a la hipoglucemia en ayunas y postprandial, inapropiadamente elevando las concentraciones de insulina en suero, incrementando el volumen y número de los islotes, el contenido de insulina e incrementando la replicación de las células beta. (46) Por el contrario, la supresión de receptores de prolactina en ratones conduce a la disminución de la masa y fracción de las células beta, de la densidad de los islotes, así como una reducción del 20 al 30% en el contenido de insulina en el páncreas en el estado de ratas no gestantes. Los ratones homocigotos nulos de receptores no pueden llegar más allá de la mitad de la gestación. (47)

Tomando conjuntamente éstos estudios, apoyan fuertemente la idea de que la PRL puede mejorar la proliferación de las células beta y su función, y son el primer candidato como el mediador de la adaptación de las células beta en el embarazo.

La masa de las células beta no es el único factor determinante en los niveles de insulina y la homeostasia de la glucosa durante el embarazo. La PRL incrementa el RNAm de la insulina, los niveles de proteína (48) y regula la expresión y actividad de la glucoquinasa, una enzima que metaboliza la glucosa en las células beta y regula la secreción de insulina. Por lo tanto una disminución en la síntesis de insulina regulada por PRL y una disminución de la actividad de la glucoquinasa podría contribuir a una disminución de la homeostasis de la insulina con un incremento de los niveles de glucosa. (49)

Una reducción en la expresión de los receptores de PRL no afectan a la apoptosis de las células. Se observó un ligero aumento en la apoptosis hacia el final del embarazo, y como se esperaba, la apoptosis significativa fue luego del nacimiento, volviendo la masa de las células beta a la de antes del embarazo. Por lo que las tasas diferenciales de la apoptosis es probable que tenga un impacto mínimo en la masa de las células beta durante el embarazo. Además se observó que la diferencia entre la glucosa sérica correlaciona inversamente con la insulina sérica. (50)

Por otra parte Robert L y cols refieren que aunque una variedad de hormonas se incrementan durante el embarazo, solo la PRL a través de sus receptores, son capaces de inducir los cambios que ocurren en los islotes beta pancreáticos durante el embarazo.(51)

Estudios in vitro en islotes humanos indican que el tratamiento con PRL incrementa la secreción de insulina y la proliferación de los islotes. (52-53)

Roberts L y cols basándose en el modelo de Huang estudian los cambios moleculares en las células beta, que puede ser el responsable de los cambios durante el embarazo, que parecen estar regulados por la señal del receptor de PRL en las vías de traducción. Dentro de los islotes solo las células beta poseen receptores de PRL. La unión de la PRL a su receptor conduce a la activación de la quinasa Janus 2, que a su vez traduce la señal de fosforilación y activación de factores de transcripción (STAT 5), lo que resulta en su traslocación al núcleo donde se une a sus genes diana en lugares específicos. (54-57)

Los receptores de PRL para regular la proliferación de las células beta, la traducción de la señal de estos eventos deben estar involucrados en la regulación de los mecanismos de control del ciclo celular.(58-59) Evidencias indican que la regulación de la ciclina D que modula la estructura de la cromatina a nivel local y la transcripción de genes implicados en la proliferación y diferenciación celular no solo es importante en el crecimiento de las células beta, parece ser el objetivo de el receptor de PRL por el camino de STAT 5.(60-62)

Arumugam y cols, refiere que el metabolismo de carbohidratos durante el embarazo refleja el equilibrio entre las hormonas contrarreguladoras, que inducen la resistencia a la insulina y las hormonas lactogénicas, que estimulan la proliferación de las células beta y la producción de insulina. (63-64)

La resistencia a la insulina en el embarazo es el resultado del aumento progresivo de hormonas contrarreguladoras y citocinas inflamatorias. Curiosamente, varios de los factores que reducen

la sensibilidad de la insulina en la madre, tienen efectos perjudiciales en la masa de las células beta y en su función. Los glucocorticoides inhiben la proliferación y reducen la viabilidad de las células beta, la producción de insulina y la secreción de insulina estimulada por la glucosa. (65-66) Por otra parte el FNT alfa y los ácidos grasos libres en exceso, inhiben la secreción de insulina estimulada por glucosa y pueden inducir la muerte de las células beta. (67-68)

La inhibición de los efectos de los glucocorticoides sobre la función de las células beta son contrarrestadas por el aumento progresivo de la PRL. Observó en modelos murinos que la PRL y los glucocorticoides tienen efectos opuestos sobre la proliferación de las células beta, la producción de insulina, la actividad de la glucoquinasa y la secreción de insulina estimulada por glucosa, además de que la PRL detiene los efectos apoptóticos del cortisol.(69)

Los efectos de los glucocorticoides en el hígado son mediados por la inducción Forkhead box- 1 (FoxO)1, receptor activador- peroxisoma (PPAR)-y y coactivador (PGC)- alfa, promoviendo la gluconeogenesis, glucogenólisis y la oxidación de ácido grasos en condiciones de ayuno y estrés. (70)

La expresión de FoxO1 en los islotes pancreáticos suprime la proliferación de las células beta, incrementa su apoptosis y reduce la producción de insulina por medio de START 5. Aumentando la liberación de ácidos grasos libres y del FNT alfa. (71)

El estudio de Arumugam y cols, refiere que entre las interacciones de la PRL y los glucocorticoides pueden tener implicaciones para la producción de insulina en estados diferentes del embarazo, por ejemplo la masa de las células beta y el incremento en la

producción de insulina, se observa marcadamente en la etapa tardía de la gestación del feto y durante la etapa del RN. Los niveles altos de PRL pueden promover o sostener una proliferación de células beta así como una producción de insulina durante el estado de desarrollo, la habilidad de la PRL para mantener una secreción de insulina durante la privación de nutrientes puede estar implicada en el rol de la preservación de las células beta y su función durante el ayuno, el estrés o estado de exceso de glucocorticoides. Finalmente marcadores moleculares son sobreexpresados en islotes de ratas diabética y humanos. Este estudio sugiere nuevas vías por las cuales los lactógenos podrían prevenir o revertir la disfunción de las células beta en diabetes tipo 1 y tipo 2. (72-74)

La insulina se sintetiza en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso de las células beta de los islotes, como preproinsulina, que tiene 109 a.a. Este precursor pierde enzimáticamente algunos aminoácidos, y se transforma en proinsulina de 83 aminoácidos de cadena única en espiral. La proinsulina, se transforma en insulina en el aparato de Golgi de las células beta, por un proceso enzimático, dando lugar a la insulina y a un péptido conector o péptido C, de 32 aminoácidos, que se acumula en gránulos secretorios ligados al Golgi, en el citoplasma celular. Los gránulos que contienen cantidades equimoleculares de insulina y péptido C, son liberados por emiocitosis, con participación del calcio como activador de los microtúbulos. La proinsulina posee una serie de acciones similares a la insulina. El péptido C, en cambio carece de acciones, desconociéndose su acción fisiológica. Tanto la proinsulina (en pequeñas cantidades), como el péptido C, circulan en el plasma sanguíneo.

Los niveles circulantes de péptido C reflejan la actividad secretoria endógena de las células beta pancreática, y su medición nos sirve como un indicador de la secreción endógena de insulina. Se

realiza por medio de quimioluminiscencia no afectando sus niveles la presencia de anticuerpos contra la insulina, ni por la insulina exógena. (75)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El metabolismo de carbohidratos durante el tercer trimestre de embarazo refleja el equilibrio entre las hormonas contrarreguladoras, que inducen la resistencia a la insulina y las hormonas lactogénicas, que estimulan la proliferación de las células beta y la producción de insulina.

El embarazo constituye un modelo excepcional para estudiar los mecanismos que regulan la masa de los islotes y la función de las células beta debido a los aumentos significativos en la masa de los islotes y la secreción de insulina que se producen en la madre durante el embarazo, un proceso que revierte rápidamente al parto.

En modelos murinos, varias líneas de evidencia sugieren que la PRL, es responsable en el embarazo de los cambios asociados en la masa y función de las células beta. En primer lugar, durante el embarazo, el aumento de la PRL es paralelo al incremento en la masa de las células beta y de la hipersecreción de insulina estimulada por la glucosa. El receptor para la PRL está presente en líneas celulares secretoras de insulina y en las células beta pancreáticas y su expresión esta aumentada durante el embarazo. In vitro la exposición de islotes aislados, la PRL aumenta la secreción de insulina, la proliferación y número de las células beta y disminuye el umbral de la secreción de insulina estimulada por glucosa, imitando los efectos del embarazo sobre las células beta. La sobreexpresión de PRL en las células beta, conduce a la hipoglucemia en ayunas y postprandial, inapropiadamente elevando las concentraciones de insulina en suero, incrementando: el volumen, número y contenido de insulina de los islotes, aumentando la replicación de las células beta. Por el contrario, la supresión de receptores de PRL en ratones conduce a la disminución de la masa y fracción de las células beta, a la disminución en la densidad de los islotes, así como a una reducción en el contenido de insulina en el páncreas ocasionando la DG.

El conocer el papel que desempeñan las hormonas que intervienen en la patogénesis de la DG, nos permitirá conocer si el modelo in vitro propuesto por Huang (32) es similar a la respuesta en embarazadas. Por ello nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿ Cuáles son los niveles de Cortisol, Prolactina, Péptido C y glucosa en mujeres embarazadas con Diabetes Gestacional y Diabetes Pregestacional Tipo 2 en comparación con mujeres con embarazo normoevolutivo ?

## JUSTIFICACIÓN

Estudios en México reportan que la DPG 2 es la diabetes que con más frecuencia se asocia a embarazo con una frecuencia del 6 al 9%. Después de la aparición de DG el riesgo de contraer Diabetes Mellitus Tipo 2 es aproximadamente 15% en el primer año y 50% en los siguientes 10 años.

El comparar los diferentes niveles de cortisol, PRL, péptido C y glucosa de mujeres con embarazo normo-evolutivo, en DG y DPG 2 nos permitirá por una parte conocer el papel de éstas hormonas en la patogénesis de la diabetes y por otra conocer si el modelo in vitro es similar a la respuesta en embarazadas, así mismo nos podría sentar las bases para establecer varias aplicaciones:

A). Indicador diagnóstico por medio de la relación PRL y Peptido C valorando la respuesta del páncreas ante el estímulo de la glucosa. (Resistencia a la insulina inducida durante el embarazo). Es decir identificar los niveles que se requieren para mantener la homeostasis ante la resistencia a la insulina producida fisiológicamente durante el tercer trimestre de embarazo y así detectar tempranamente la DG, lo que permitiría administrar un tratamiento oportuno: Adecuando sus requerimientos de insulina exógena en diabetes preexistente o instaurando las estrategias terapéuticas necesarias en aquellas mujeres con DG.

B) Posibles aplicaciones terapéuticas de la PRL dada su fisiopatología en la diabetes. (52-53)

C) Indicador pronóstico ya que existe una relación directamente proporcional PRL-insulina según los estudios relacionados en fases preclínicas y para establecer medidas de prevención evitando las complicaciones producidas por estados hiperglucémicos en el producto.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

1. Determinar los niveles de Cortisol, Prolactina, Péptido C y glucosa en mujeres embarazadas con Diabetes Gestacional, Diabetes Pregestacional Tipo 2 y mujeres con embarazo normo-evolutivo a partir de la 26va. semana de gestación y compararlos.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Identificar la relación PRL/cortisol en las pacientes con Diabetes Gestacional, Diabetes Pregestacional Tipo 2 y con embarazo normo evolutivo.
2. Identificar la relación PRL/ péptido C en las pacientes con Diabetes Gestacional, Diabetes Pregestacional Tipo 2 y con embarazo normo evolutivo.
3. Comparar los niveles de cortisol, PRL y péptido C con la determinación de los niveles de glucosa en las pacientes con diabetes gestacional, Diabetes Pregestacional tipo 2 y con embarazo normo-evolutivo.

## **HIPOTESIS**

Los niveles de Cortisol, Prolactina, Péptido C y glucosa en mujeres embarazadas con Diabetes Gestacional y Diabetes Pregestacional Tipo 2 son diferentes en comparación con mujeres con embarazo normo evolutivo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO:**

Observacional, transversal, Comparativo, Prospectivo.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Mujeres embarazadas a partir de la semana 26 de gestación.
  - Y que cursen con una de las siguientes condiciones:

Embarazo Normo evolutivo

Diabetes Gestacional

Diabetes Pregestacional tipo 2

Feto vivo

Con o sin control metabólico

Sin Trabajo de parto

Sin empleo de glucocorticoides.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- a. Aquellas que cumplan con los criterios de inclusión pero presentan otra patología agregada.  
(Por ejemplo: Tumores Hipofisarios, Cáncer, hipertiroidismo, hipotiroidismo, LES, AR, hipertensión, etc.).
  
- b. Malformaciones congénitas fetales.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- a. Muestra insuficiente.
  
- b. Muestras lipémicas y/o hemolizadas.

## VARIABLES DE ESTUDIO.

### VARIABLES INDEPENDIENTES

#### DIABETES GESTACIONAL

**a. Definición conceptual:** Es la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono de severidad variable que se inicia por primera vez durante el embarazo.

**b. Definición operacional:** Es la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono de severidad variable que se inicia por primera vez durante el embarazo.

**c. Tipo de variable:** Cualitativa.

**d. Escala de medición:** Nominal

**e. Categoría:** si, no.

#### DIABETES PREGESTACIONAL TIPO 2

**a. Definición conceptual:** Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia, a consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o ambos.

**b. Definición operacional:** Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia, a consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o ambos, que ocurre cuando la diabetes existe antes del diagnóstico del embarazo.

**c. Tipo de variable:** Cualitativa.

**d. Escala de medición:** Nominal

**e. Categoría:** sí, no.

## VARIABLES DEPENDIENTES

### PROLACTINA

**a. Definición conceptual:** Es una hormona segregada en la parte anterior de la hipófisis, que estimula la secreción láctea y la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo.

**b. Definición operacional:** Hormona que es segregada en la parte anterior de la hipófisis la cual será determinada por el método de quimioluminiscencia y se expresa en ng/ml.

**c. Tipo de variable:** Cuantitativa.

**d. Escala de medición:** Continua (ng/ml)

**e. Categoría:** Numérica.

### CORTISOL

**a. Definición conceptual:** El cortisol es el principal glucocorticoide segregado por la corteza suprarrenal humana y el esteroide más abundante en la sangre periférica.

**b. Definición operacional:** Hormona la cual es segregada por la corteza suprarrenal humana la cual será determinada por el método de quimioluminiscencia y se expresa en µg/dl.

**c. Tipo de variable:** Cuantitativa.

**d. Escala de medición:** Continua (µg/dl)

**e. Categoría:** Numérica

## **PÉPTIDO C**

**a. Definición conceptual:** Sustancia producida del desdoblamiento de la proinsulina, secretada por las células beta del páncreas de manera equimolar a la insulina y que determina la insulina endógena.

**b. Definición operacional:** Sustancia producida del desdoblamiento de la proinsulina, secretada por las células beta del páncreas de manera equimolar a la insulina y que determina la insulina endógena. Se mide por el método de quimioluminiscencia y se expresa en ng/ml.

**c. Tipo de variable:** Cuantitativa.

**d. Escala de medición:** Continua (ng/ml)

**e. Categoría:** Numérica.

## **GLUCOSA**

**a. Definición conceptual:** Niveles de glucosa en suero expresados en mg/dl.

**b. Definición operacional:** Concentración de glucosa en suero determinado por el método de glucosa oxidasa y expresado en mg/dl.

**c. Tipo de variable:** Cuantitativa

**d. Escala de medición:** Continua (mg/dl)

**e. Categoría:** Numérica

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Todas las muestras obtenidas de pacientes del servicio de Medicina Fetal del Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS que cumplieron los criterios de inclusión y a las cuales se les solicitaron pruebas para control metabólico durante los meses de Junio y julio del 2010. Por cada paciente obtenida se agregó dos pacientes control.

## **METODOLOGIA.**

Se les tomó una muestra de 7:00 a 8:00 am a todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión que se encontraron en el periodo de enrolamiento del estudio, tanto hospitalizadas como de consulta externa que les solicitaron estudios de control metabólico; de la muestra de sangre que se obtuvo en el tubo seco, se centrifugaron y se procesaron conforme se realiza el procedimiento de rutina en el Laboratorio clínico, del cual se obtuvo del suero una alícuota de aproximadamente 2 ml. Dicha alícuota fue sometida a la medición de cortisol, PRL, Péptido C y glucosa.

El cortisol, PRL y el péptido C fueron medidos por medio de un inmunoensayo enzimático quimioluminiscencia competitivo en fase sólida Immulite 1000<sup>MR</sup> (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA), mientras que la glucosa fue medida por la técnica de glucosa oxidasa en el equipo Ilab 650<sup>MR</sup> (Instrumentation Laboratory, Milan, Italy). Los resultados obtenidos se recabaron en una hoja de recolección de datos para su posterior análisis estadístico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística descriptiva de las variables de interés (promedio, desviación estándar, tabla de frecuencias), La estadística inferencial se realizó a través del modelo matemático ANOVA con prueba post Hoc de Turkey y un modelo de regresión lineal.

## **ASPECTOS ÈTICOS**

El estudio respeta la confidencialidad de los pacientes y no interfiere en el tratamiento y/o manejo médico de los mismos apegándose a las normas éticas y los principios estipulados según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, las enmiendas de la Declaración de Helsinki, el código de Núremberg y el informe de Belmont, por lo que basándose en lo anterior y por tratarse de un estudio donde no se realiza ninguna intervención y ninguna modificación en la atención del derechohabiente en donde los resultados de las pruebas serán obtenidas de las muestras de rutina; no requiere consentimiento informado porque forma parte del estudio rutinario del paciente y es factible.

## RESULTADOS

Se estudiaron a 120 mujeres embarazadas a partir de la 26va. semana de gestación. De las cuales 60 tenían un embarazo normo-evolutivo (Controles), 30 pacientes Diabéticas Gestacionales y 30 pacientes con Diabetes pregestacional Tipo 2. Se eliminaron 6 de los controles por presentar cifras altas de glucosa ( arriba de 105 mg/dl). A las 120 pacientes se les realizó la determinación de cortisol, PRL, Péptido C y glucosa. Los resultados se presentan en la tabla 1.

Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se determino que todas las variables tenían distribución normal, para su análisis se realiza la comparación entre grupos de cada una de las concentraciones de cortisol, PRL, Péptido C y glucosa (Gráfica 1, 2, 3 y 4) mediante la prueba de ANOVA de una vía para comparar las variables de estudio en los diferentes grupos, encontrándose valores estadísticamente significativos ( $p < 0.0001$ ) entre las concentraciones de PRL, Péptido C y glucosa. Se realizo modelo de regresión lineal para medir el efecto de la PRL y el péptido C contra el estado de la enfermedad obteniéndose una  $r^2$  de 0.24.

## DISCUSIÓN

Como podemos observar los parámetros de glucosa, PRL, y Péptido C fueron diferentes en los 3 grupos, mientras que el cortisol se mantuvo constante. Lo que hace parecer que el cortisol no participa en la patogénesis de la diabetes. Al observar el comportamiento de la PRL en los diferentes grupos (ver Gráfico 1) es esperado que a partir de la semana 26 de gestación se mantengan cifras mayores a 140 ng/ml, los resultados de este estudio muestran que las DG presentan promedios más bajos y aún más los de las DPG 2. probablemente esto puede ser explicado como parte del desarrollo de la enfermedad, ya que en sus etapas iniciales la respuesta de la PRL es mejor que cuando ya existe un estado crónico, indirectamente podemos inferir una falla en los mecanismos de adaptación metabólica ya que es muy probable que las fuentes de PRL no lo están haciendo de forma eficiente, probablemente por dos mecanismos: No están siendo suficientemente estimuladas o tienen defectos en su síntesis, cualquiera que sea la respuesta la falla en la producción de PRL coincide con un aumento en el promedio de glucosa en los grupos. (Gráfica 5)

Por otra parte la elevación del péptido C y la disminución de PRL en el grupo de las pacientes con DG, (Gráfica 6) muestra de una manera indirecta la acción de la PRL sobre el páncreas, esto concuerda con los modelos murinos de Huang (32) en donde refiere que la disminución del efecto de la PRL es causa de la DG.

Las pacientes embarazadas, que presentan valores elevados de péptido C y valores disminuidos de PRL a partir de la semana 26 y que tienen DG esta es atribuida hasta en un 24% a estos valores alterados. (Calculado a través de un modelo de regresión lineal -  $r^2$  de 0.24-).

La disminución de la PRL se ve relacionada con la hiperglucemia tanto en los pacientes con DG y DPG 2, con respecto al cortisol no encontramos variaciones, pero no podemos excluirlo debido a la cantidad de variables de confusión y con respecto al péptido C podemos observar que los con DG tiene un discreto aumento en la producción de péptido C como un intento de compensar, pero el sistema es incapaz de lograrlo, ya que se observa un aumento de la glucosa, mientras que en los DPG 2 no se observa ni siquiera este aumento compensatorio y si un franco aumento de la glucosa. (Gráfica 7)

## CONCLUSIONES

En éste estudio se encontró que el valor de Cortisol en los tres grupos fue similar. Los valores de prolactina fueron acorde a lo esperado en las pacientes con embarazo normo evolutivo, no así en las pacientes diabéticas donde los valores se encontraron disminuidos. El péptido C se encontró elevado en las diabéticas gestacionales en comparación con las pacientes de embarazo normo evolutivo. Los valores de glucosa se encontraron de acuerdo a lo esperado en todos los grupos. El comportamiento de la PRL y la condición metabólica de las pacientes coincide con los estudios hechos por Huang (32), por lo tanto los resultados obtenidos en modelos murinos pueden ser traspolados a los resultados obtenidos en mujeres embarazadas. Así podemos concluir que la PRL tiene un rol preponderante en la patogénesis de la Diabetes Gestacional.

## **EXPECTATIVAS**

De acuerdo a los resultados obtenidos en éste estudio sería importante continuar el análisis de éstas variables, en un diseño de cohorte, el cual nos permitiría identificar si estos valores se encuentran alterados desde etapas más tempranas de la gestación, con un tamaño de muestra adecuado y un control más estricto de todas las mediciones. Para poder ser utilizados como predictores de Diabetes Gestacional.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pedro Faneite, María González, Clara Rivera, Milagros Linares, Josmery Faneite. Incidencia y factores prenatales en el embarazo de riesgo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000;60(4):217-221.
2. De Cherney Alan. Diagnóstico y tratamiento ginecoobstetricos. 2006. 333-334.
3. Valdés AL, Márquez A. La diabetes gestacional. Algunos aspectos de interés. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1999: 5-13.
4. M. Jañez, A. González. Vigilancia de a diabetes en el embarazo. *Actualidad Obstetrico Ginecológica*. Vol. XIV, N° 1 Enero- Febrero 2002.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;(28):1.
6. Gutiérrez G, Carrillo I, Pestaña M, Ferreira S. Pacientes diabéticas embarazadas: experiencia institucional. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:187-92
7. Forsbach G, Vazquez L, Vazquez R. Diabetes y embarazo en México. *Rev Invest Clínica*: 50 (3): 227-31, mayo-juni. 1998.
8. Yogev Y, Langer O, Xenakis EM, Rosenn B. Glucose screening in Mexican-American women. *Obstet Gynecol* 2004; 103(6):1241-6.
9. Ben-Haroush Y, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabetes Med* 2004; 21(2):103-13.
10. Heladia J, Rodas L. Morbilidad en el recién nacido con fetopatía diabética. *Rev. Med IMSS* 2002; 40 (1): 5-10
11. Nazer H, Garcia H, Cifuentes O. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. *Rev. Méd Chile* 2005; 133: 547-554

12. Carlos G. Diabetes mellitus gestacional. *Med Int Mex* 2008; 24(2):148-56
13. Ogueh O, Miell JP, Jones JC, et al. Antenatal dexamethasone and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Hum Reprod* 2000; 15:1403-6.
14. Freemark M. (2001) Ontogenesis of prolactin receptors in the human fetus: roles in fetal development. *Biochem Soc Trans* 2001; 29:38-41.
15. Irving RJ, Walker BR, Noon JP, et al. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. *Cardiovascular Res* 2002; 53:271-6.
16. Stevens-Simon C, Thureen P, Barrett J, et al. Regional body fat distribution and insulin resistance during adolescent pregnancy. *J Am Diet Assoc* 2002; 102:563-5.
17. Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes Complications* 2002; 16:92-102.
18. Buchanan TA, Catalano PM. The pathogenesis of gestational diabetes mellitus: implications for diabetes following pregnancy. *Diabetes Rev* 1995; 3: 584-601
19. Ryan EA, Innes S, Dattin L, et al. Defects in insulin action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 506-12.
20. Conway DL. Obstetric management in gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:S175-9.
21. Chaila de Simesen de Bielke, M. Z.; Sánchez De Boeck, M. N. Resistencia a la insulina: actualización, métodos mínimos de diagnóstico. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2005; 42 (3)
22. Buchanan TA, Xiang A, Kios SC, Watanabe R. What is gestational diabetes?. *Diabetes Care* 2007; 30:105-11
23. Volpe L, Di Cianni G, Lencioni C, Cuccura I, Benzi L, Del Prato S. Gestational diabetes, inflammation, and late vascular disease. *J. Endocrinol Invest* 2007; 30:873-9.

24. Alvariñas JH, Salzberg S. Diabetes y embarazo. Separata 2003 Laboratorios Montpellier. 2003; 2-22.
25. Almirón ME, Gamarra SC, González MS. Diabetes Gestacional. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 152 – Diciembre 2005
26. Mendez I, Cariño C, Díaz L. Prolactin in the immune system: synthesis and biological effects. Rev de inv. Clínica. 2005; 57 (3).
27. Gabriel Rodríguez. Inmunidad innata en diabetes Tipo 1 y 2 y su aplicación terapéutica. Rev. Soc. Arg. de Diabetes. 2009; 43(2)
28. Bazan JF. Structural desing and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. Proc Nati Acad Sci USA 1990; 87:6934-8.
29. Sinha YN. Structural variants of prolactin: ocurrence and physiological significance. Endocrinology Rev 1995; 16:354-369.
30. Ben- Jonathan N, LaPensee CR, La Pensee WE. What can we learn from rodents about prolactin in humans? Endocrinology Rev 2008; 29(1): 1-41
31. Rigg LA, Lein A, Yen SSC. Patters of increase in circulating prolactin levels during human gestation. Am J Obstetric Ginecol 1997: 129-454
32. Huang C, Snider F, Cross J. Prolactin Receptor Is Required for Normal Glucose Homeostasis and Modulation of  $\beta$ -Cell Mass during Pregnancy. Endocrinology, 2009, 150(4):1618–1626
33. Meier JJ, Bhushan A, Butler PC The potential for stem cell therapy in diabetes. *Pediatr Res* 2006 59:65R–73R
34. Van Assche FA, Aerts L, De Prins F A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85:818–820
35. Scaglia L, Smith FE, Bonner-Weir S Apoptosis contributes to the involution of  $\beta$ -cell mass

in the post partum rat pancreas. *Endocrinology* 1995; 136: 5461–5468

36. Sorenson RL, Johnson MG, Parsons JA, Sheridan JD Decreased glucose stimulation threshold, enhanced insulin secretion, and increased B cell coupling in islets of prolactin-treated rats. *Pancreas* 1987; 2:283–288

37. Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. *Endocrinology* 1992;130:1459–1466.

38. Brelje TC, Parsons JA, Sorenson RL Regulation of islet B-cell proliferation by prolactin in rat islets. *Diabetes* 1994;43:263–273.

39. Parsons JA, Bartke A, Sorenson RL Number and size of islets of Langerhans in pregnant, human growth hormone-expressing transgenic, and pituitary dwarf mice: effect of lactogenic hormones. *Endocrinology* 1995;136:2013–2021.

40. Weinhaus AJ, Stout LE, Sorenson RL Glucokinase, hexokinase, glucose transporter 2, and glucose metabolism in islets during pregnancy and prolactintreated islets *in vitro*: mechanisms for long term up-regulation of islets. *Endocrinology* 1996; 137:1640–1649.

41. Sorenson RL, BreljeTC Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: B-cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Horm Metab Res* 1997; 29:301–307

42. Nagano M, Kelly PA Tissue distribution and regulation of rat prolactin receptor gene expression. Quantitative analysis by polymerase chain reaction. *J Biol Chem* 1994; 269:13337–13345

43. Moldrup A, Petersen ED, Nielsen JH 1993 Effects of sex and pregnancy hormones on growth hormone and prolactin receptor gene expression in insulinproducing cells. *Endocrinology* 133:1165–1172

44. Brelje TC, Stout LE, Bhagroo NV, Sorenson RL 2004 Distinctive roles for prolactin and growth hormone in the activation of signal transducer and activator of transcription 5 in pancreatic islets of Langerhans. *Endocrinology* 145:4162–4175
45. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, Ogren L, Talamantes F, Robertson M, Friesen HG, Sorenson RL 1993 Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology* 132:879–887
46. Vasavada RC, Garcia-Ocana A, Zawalich WS, Sorenson RL, Dann P, Syed M, Ogren L, Talamantes F, Stewart AF 2000 Targeted expression of placental lactogen in the cells of transgenic mice results in B cell proliferation, islet mass augmentation, and hypoglycemia. *J Biol Chem* 275:15399–15406
47. Freemark M, Avril I, Fleenor D, Driscoll P, Petro A, Opara E, Kendall W, Oden J, Bridges S, Binart N, Breant B, Kelly PA 2002 Targeted deletion of the PRL receptor: effects on islet development, insulin production, and glucose tolerance. *Endocrinology* 143:1378–1385.
48. Fleenor DE, Freemark M 2001 Prolactin induction of insulin gene transcription: roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology* 142:2805–2810.
49. Weinhaus AJ, Stout LE, Bhagroo NV, Brelje TC, Sorenson RL 2007 Regulation of glucokinase in pancreatic islets by prolactin: a mechanism for increasing glucose-stimulated insulin secretion during pregnancy. *J Endocrinol* 193:367–381.
50. Krishnan N, Thellin O, Buckley DJ, Horseman ND, Buckley AR Prolactin suppresses glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis *in vivo*. *Endocrinology* 2003;144:2102–2110.
51. Sorenson RL, Brelje TC Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: B-cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Horm Metab Res* 1997; 29:301–307.

52. Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL 1992 Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. *Endocrinology* 130:1459–1466
53. Labriola L, Montor WR, Krogh K, Lojudice FH, Genzini T, Goldberg AC, Eliaschewitz FG, Sogayar MC Beneficial effects of prolactin and laminin on human pancreatic islet-cell cultures. *Mol Cell Endocrinol* 2007;263:120–133
54. Brelje TC, Svensson AM, Stout LE, Bhagroo NV, Sorenson RL An immunohistochemical approach to monitor the prolactin-induced activation of the JAK2/STAT5 pathway in pancreatic islets of Langerhans. *J Histochem Cytochem* 2002; 50:365–383.
55. Polak M, Scharfmann R, Band E, Haour F, Postel-Vinay MC, Czernichow P Demonstration of lactogenic receptors in rat endocrine pancreases by quantitative autoradiography. *Diabetes* 1999; 39:1045–1049.
56. Sorenson RL, Stout LE Prolactin receptors and JAK2 in islets of Langerhans: an immunohistochemical analysis. *Endocrinology* 1995; 136:4092–4098.
57. Freemark M, Driscoll P, Maaskant R, Petryk A, Kelly PA Ontogenesis of prolactin receptors in the human fetus in early gestation. Implications for tissue differentiation and development. *J Clin Invest* 1997; 99:1107–1117.
58. Lee YL, Nielsen JH Regulation of B-cell replication. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:18–27
- .
59. Cozar-Castellano I, Fiaschi-Taesch N, Bigatel TA, Takane KK, Garcia-Ocana A, Vasavada R, Stewart AF Molecular control of cell cycle progression in the pancreatic B-cell. *Endocr Rev* 2006; 27:356–370.

60. Friedrichsen BN, Galsgaard ED, Nielsen JH, Moldrup A Growth hormone-and prolactin-induced proliferation of insulinoma cells, INS-1, depends on activation of STAT5 (signal transducer and activator of transcription 5). *Mol Endocrinol* 2001;15:136–148.
61. Friedrichsen BN, Neubauer N, Lee YC, Gram VK, Blume N, Petersen JS, Nielsen JH, Moldrup A Stimulation of pancreatic B-cell replication by incretins involves transcriptional induction of cyclin D1 via multiple signaling pathways. *J Endocrinol* 2006;188:481–492.
62. Kushner JA, Ciemerych MA, Sicinska E, Wartschow LM, Teta M, Long SY, Sicinski P, White MF Cyclins D2 and D1 are essential for postnatal pancreatic B-cell growth. *Mol Cell Biol* 2005;25:3752–3762.
63. Fleenor D, Oden J, Kelly PA, Mohan S, Freemark M Roles of the lactogens and somatogens in perinatal and postnatal metabolism and growth: studies of a novel mouse model combining lactogen resistance and growth hormone deficiency. *Endocrinology* 2005;146:103–112.
64. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan, N, Karakoc A, Yetkin I. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor- $\alpha$  in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:161–165.
65. Ranta F, Avram D, Berchtold S, Dufer M, Drews G, Lang F, Ullrich S. Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4. *Diabetes* 2006;55:1380–1390.
66. Ullrich S Berchtold S, Ranta F, Seebohm G, Henke G, Serum and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion. *Diabetes* 2005;54:1090–1099.
67. Saldeen J. Cytokines induce both necrosis and apoptosis via a common Bcl-2-inhibitable pathway in rat insulin-producing cells. *Endocrinology* 2000;141: 2003–2010.

68. Collier JJ, Fueger PT, Hohmeier HE, Newgard CB. Pro- and antiapoptotic proteins regulate apoptosis but do not protect against cytokine-mediated cytotoxicity in rat islets and B-cell lines. *Diabetes* 2006;55:1398–1406.
69. Weinhaus AJ, Bhagroo NV, Brelje TC, Sorenson RL. Dexamethasone counteracts the effect of prolactin on islet function: implications for islet regulation in late pregnancy. *Endocrinology* 2000; 141:1384–1393.
70. Matsumoto M, Poci A, Rossetti L, Depinho RA, Accili D Impaired regulation of hepatic glucose production in mice lacking the forkhead transcription factor foxo1 in liver. *Cell Metab* 2007; 6:208–216.
71. Kawamori D, Kaneto H, Nakatani Y, Matsuoka TA, Matsuhisa M. The forkhead transcription factor Foxo1 bridges the JNK pathway and the transcription factor PDX-1 through its intracellular translocation. *J Biol Chem* 2006;281:1091–1098.
72. Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, Masini M, Bugliani M, Sbrana S, Torri S. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:727–735.
73. Anello M, Lupi R, Spampinato D, Piro S, Masini M. Functional and morphological alterations of mitochondria in pancreatic B cells from type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005; 48:282–289.
74. Ramamani Arumugam, Eric Horowitz, Danhong Lu, J. Jason Collier, Sarah Ronnebaum, Don Fleenor, and Michael Freemark The Interplay of Prolactin and the Glucocorticoids in the Regulation of B-Cell Gene Expression, Fatty Acid Oxidation, and Glucose-Stimulated Insulin Secretion: Implications for Carbohydrate Metabolism in Pregnancy *Endocrinology*, 2008; 149(11):5401–5414.
75. Gjessing HJ. C-Peptide used in the estimation of islet beta-cell function in diabetes. *Dan Med* 1992; 39:438-44

## ANEXOS

1. Tablas y Gráficos.

2. Hoja de recolección de datos.

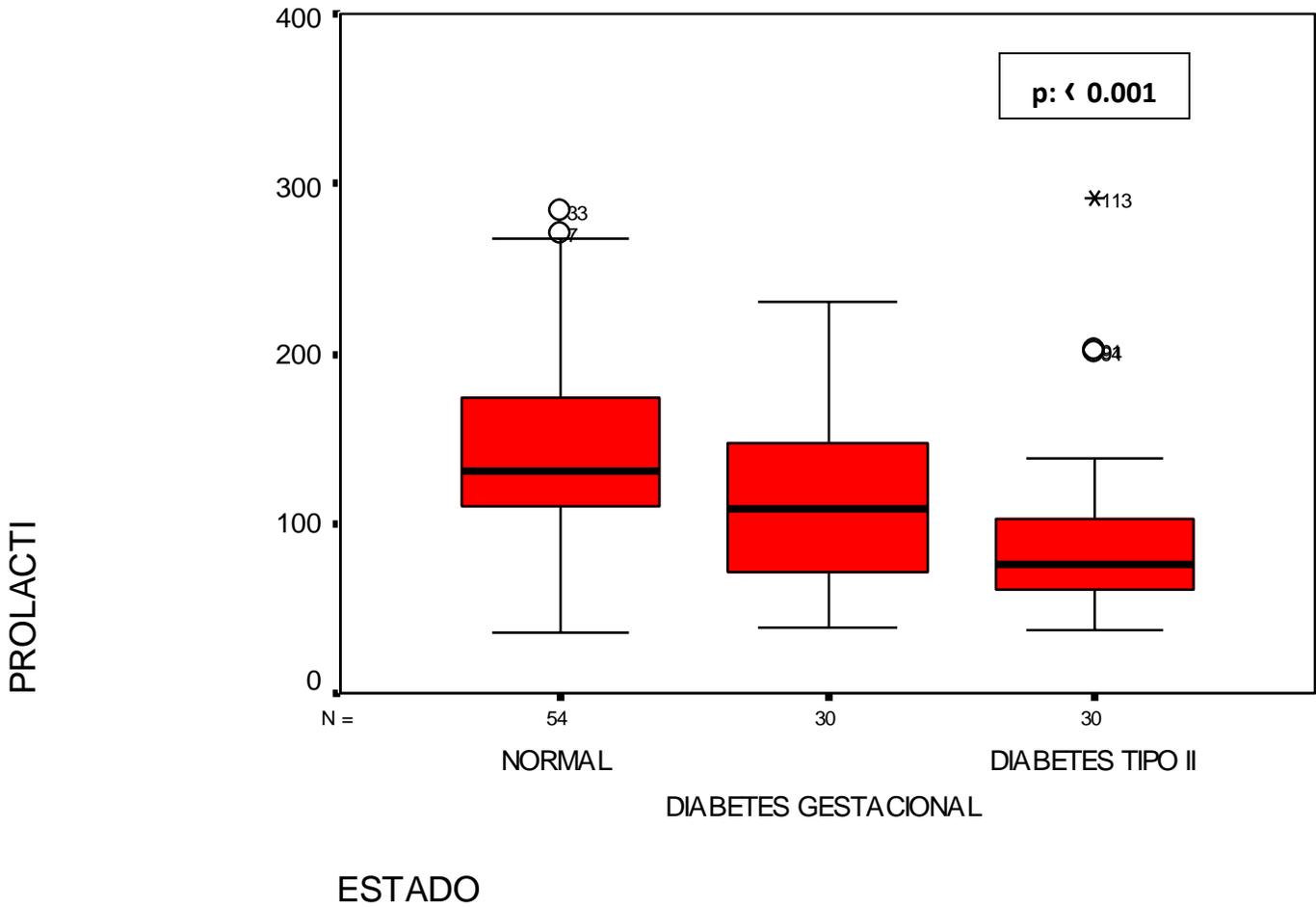
**TABLA 1**

<b>GRUPO</b>	<b>N</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>DESVIACIÓN ESTANDAR</b>
<b>GLUCOSA NE</b>	<b>54</b>	<b>87.7370</b>	<b>7.8811</b>
<b>PRL NE</b>	<b>54</b>	<b>143.4889</b>	<b>57.3518</b>
<b>PEPTIDO C NE</b>	<b>54</b>	<b>2.1846</b>	<b>1.1469</b>
<b>CORTISOL NE</b>	<b>54</b>	<b>26.7519</b>	<b>5.5008</b>
<b>GLUCOSA DG</b>	<b>30</b>	<b>110.6667</b>	<b>30.5674</b>
<b>PRL DG</b>	<b>30</b>	<b>111.3233</b>	<b>45.0752</b>
<b>PEPTIDO C DG</b>	<b>30</b>	<b>3.4000</b>	<b>1.3428</b>
<b>CORTISOL DG</b>	<b>30</b>	<b>26.9233</b>	<b>5.1682</b>
<b>GLUCOSA DPG2</b>	<b>30</b>	<b>115.6000</b>	<b>32.3479</b>
<b>PRL DPG 2</b>	<b>30</b>	<b>91.5500</b>	<b>54.6710</b>
<b>PEPTIDO C DPG2</b>	<b>30</b>	<b>2.0590</b>	<b>1.1592</b>
<b>CORTISOL DPG2</b>	<b>30</b>	<b>26.1400</b>	<b>4.5968</b>

NE: NORMOEVOLUTIVO DG: DIABETES GESTACIONAL DPG2: DIABETES PREGESTACIONAL TIPO 2

**TABLA 1.** Resultados de la determinación de PRL, Péptido C, Cortisol y Glucosa en los diferentes grupos de pacientes estudiadas.

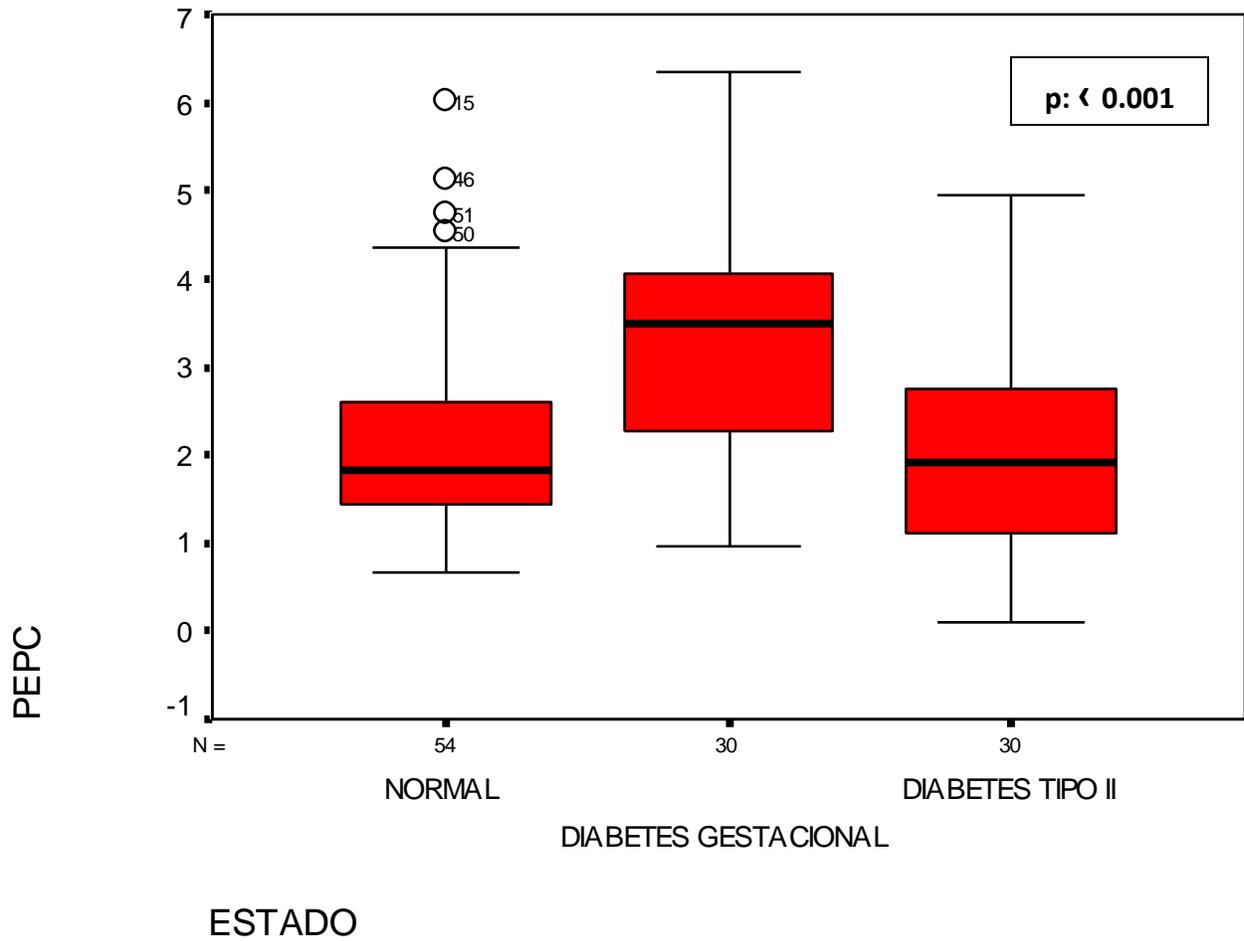
GRÁFICA 1



GRÁFICA 1. Resultados ( promedio) de los valores obtenidos de PRL en los tres grupos de estudio donde se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del grupo de embarazo normo-evolutivo y los valores obtenidos en los grupos de pacientes diabéticas.

**p:** Estadísticamente significativa con prueba de ANOVA

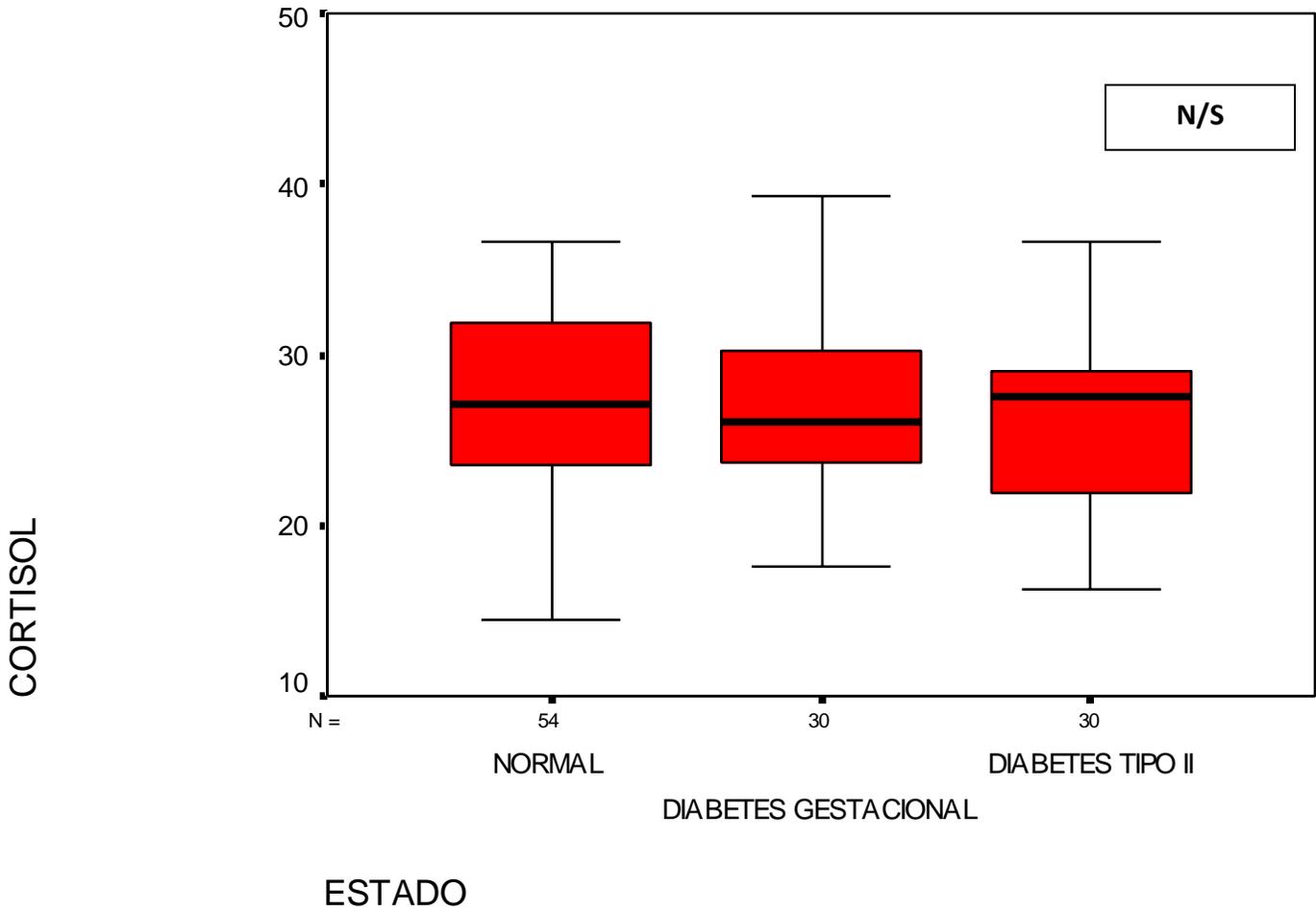
GRÁFICA 2



GRÁFICA 2. Resultados (promedio) de los valores obtenidos de Péptido C en los tres grupos de estudio, donde se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del grupo de embarazo normo-evolutivo y los valores obtenidos en el grupo de DG.

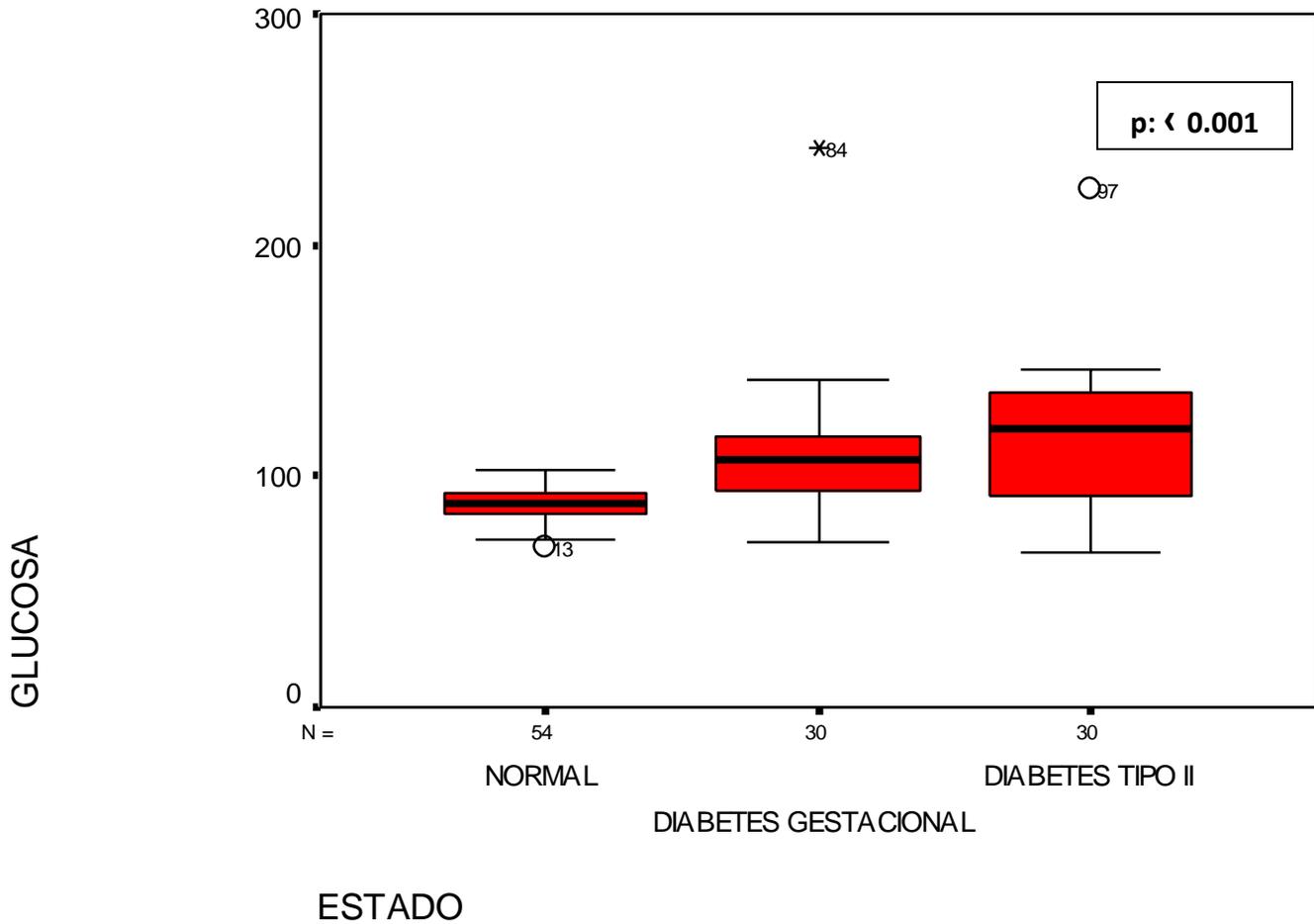
**p:** Estadísticamente significativa con prueba de ANOVA.

**GRÁFICA 3**



**GRÁFICA 3.** Resultados (promedio) de los valores obtenidos de cortisol en los 3 grupos de estudio, sin significancia estadística N/S .

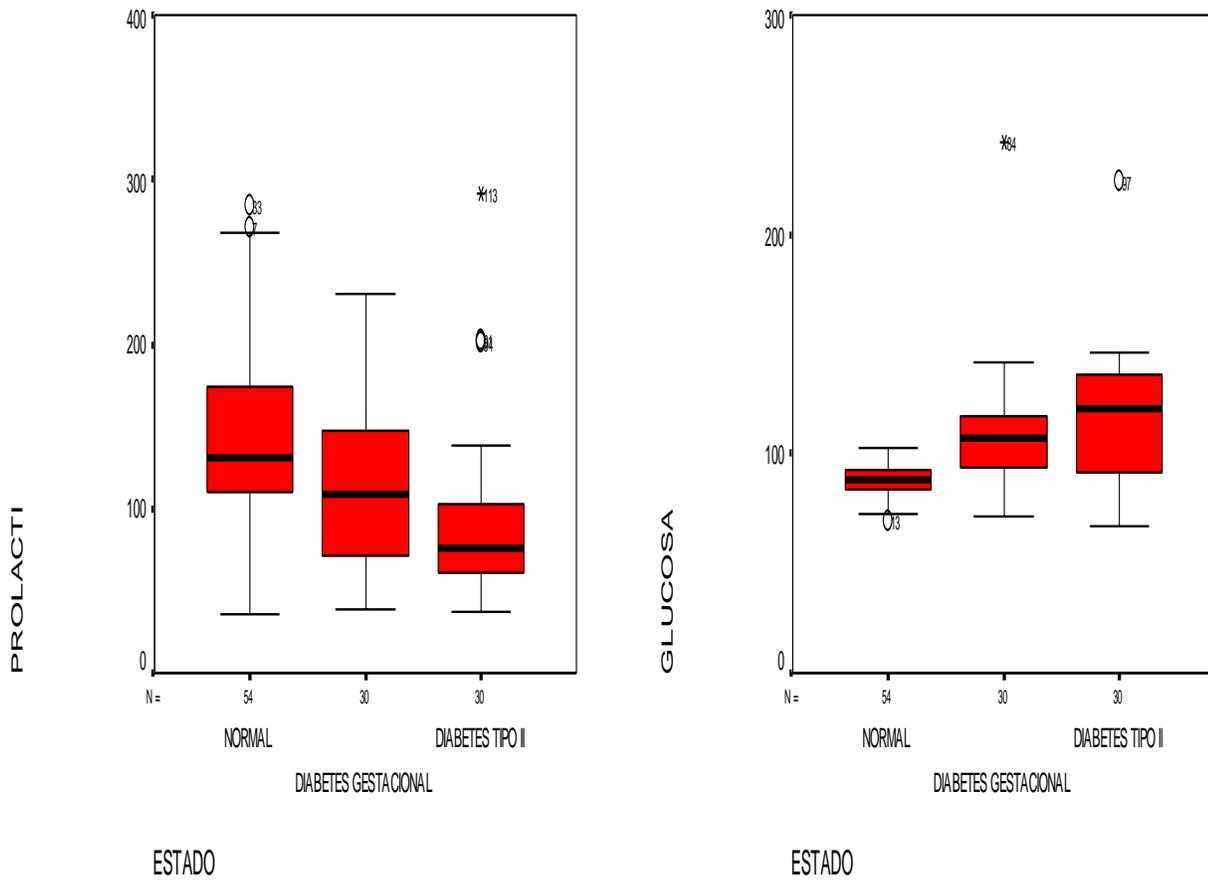
**GRÁFICA 4**



**GRÁFICA 4.** Resultados (promedio) de los valores obtenidos de glucosa en los 3 grupos de estudio donde se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del grupo de embarazo normo-evolutivo y los valores obtenidos en los grupos de pacientes diabéticas.

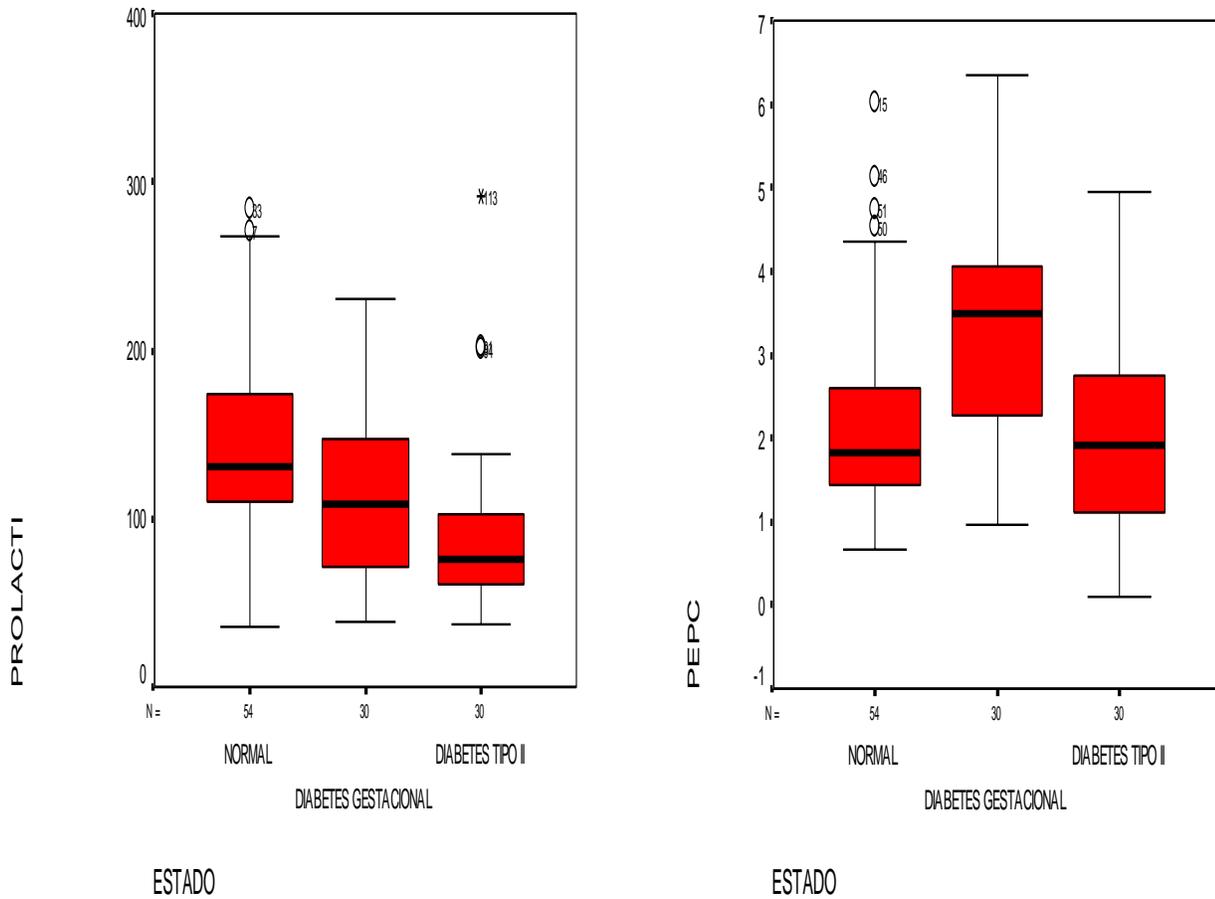
**p:** Estadísticamente significativa con prueba de ANOVA

## GRÁFICA 5



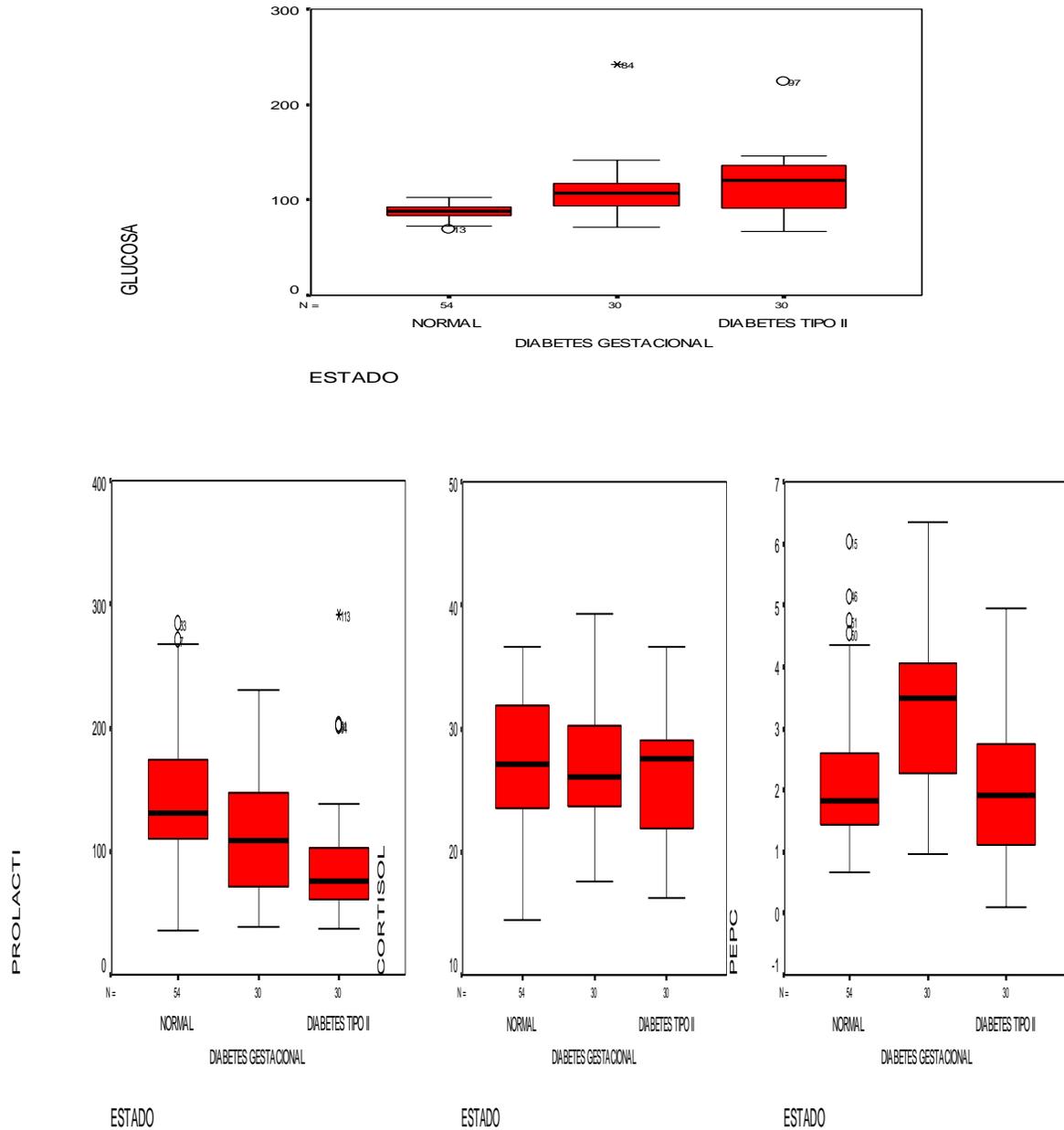
**GRÁFICA 5.** Comparación de la Gráfica 1 y 4 donde se aprecia una disminución de la PRL y el aumento proporcional de la glucosa en los tres grupos de estudio.

**GRÁFICA 6**



**GRÁFICA 6.** Comparación de la Gráfica 1 y 2 donde se aprecia la disminución de la PRL y el aumento del Péptido C en el grupo de la Diabetes Gestacional.

**GRÁFICA 7**



**GRÁFICA 7.** Comparación de los niveles de PRL, Cortisol y Péptido C con los niveles de Glucosa en los tres grupos de estudio. La glucosa mantiene una relación inversamente proporcional con los niveles de PRL. El cortisol se mantiene sin cambios y el Péptido C se observa un aumento en las pacientes con DG y no así en la Diabetes Pregestacional Tipo 2.

